

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNÉE 1972

N° 150

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

par

Monsieur Roger-Alexandre BRUNET

né à La POMMERAYE (Maine-et-Loire) le 6 Janvier 1946

Présentée et soutenue publiquement le

L'HISTAMINÉMIE DANS LES MALADIES
PAR HYPERSENSIBILITÉ

Président : Monsieur le Professeur MENARD

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNÉE 1972

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

par

Monsieur Roger-Alexandre BRUNET

né à La POMMERAYE (Maine-et-Loire) le 6 Janvier 1946

Présentée et soutenue publiquement le

L'HISTAMINÉMIE DANS LES MALADIES
PAR HYPERSENSIBILITÉ

Président : Monsieur le Professeur MENARD



L'HYPERSENSIBILITÉ
DANS LES MALADIES

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ANGERS

tion Médecine : rue Haute de Reculée

Section Pharmacie : 16, Bd Daviers

DOYEN			<u>M. RENIER</u>
ASSESSEURS	{	(Pharmacie)	<u>M. GERMAIN</u>
		(Médecine)	M. DESNOS
		(Médecine)	M. PILLET
		(Pharmacie)	Melle QUERO
DOYEN HONORAIRE			M. ROUCHY
PROFESSEURS HONORAIRES	{		M. AMSLER
			M. DAVID
			M. HY
			M. ROUSSEAU
			M. MARTIN

--oOo--

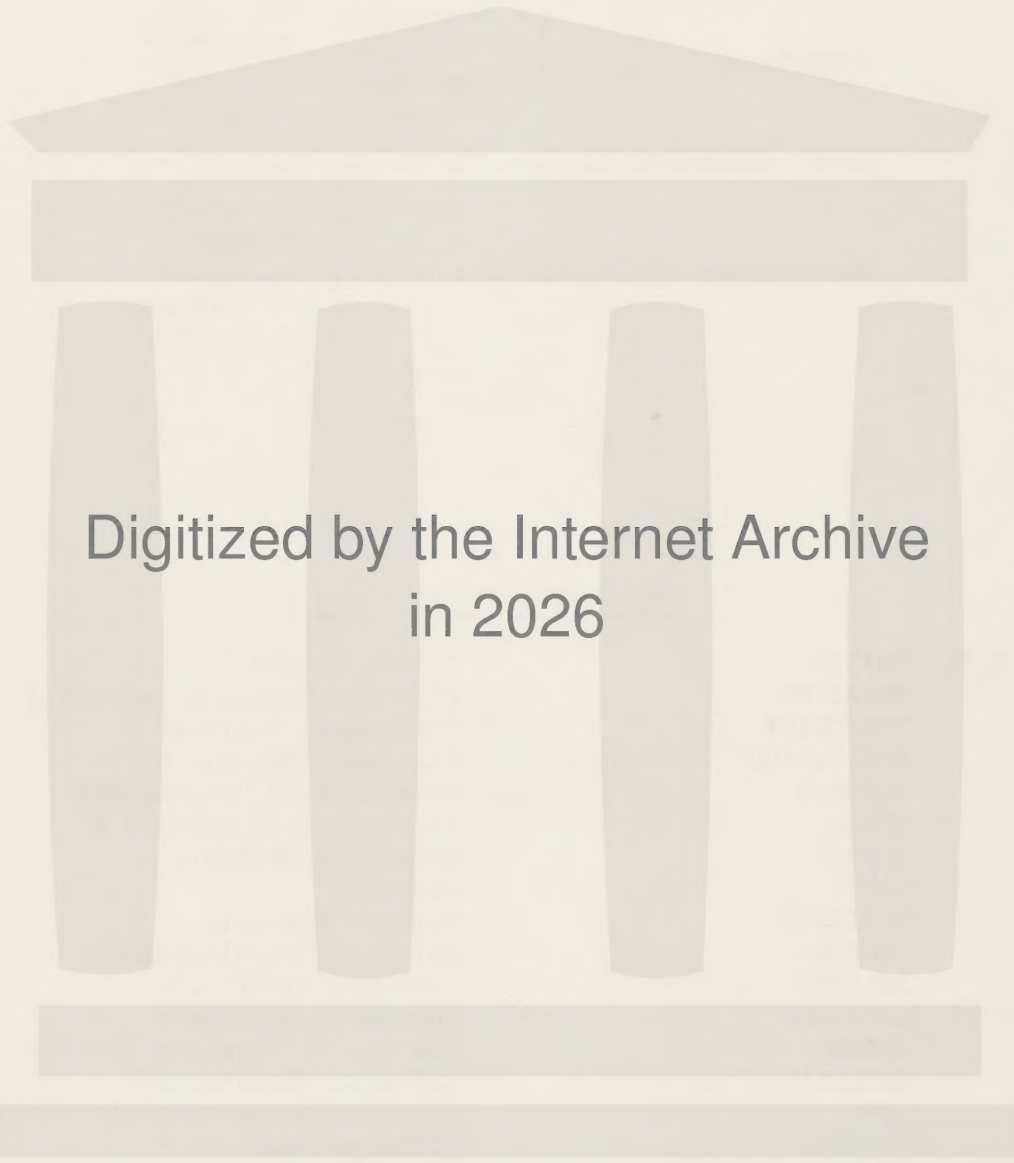
PROFESSEURS TITULAIRES

M.M. COTTIN DELAITRE DESJOBERT FRESSINAUD GERMAIN GOYER GUERIN GUNTZ HERISSET HERMANN JOLIVET LAFARGUE MENARD NAULLEAU OURY PERREAU REBEL RENIER ROGNON ROUCHY SIMARD	Chimie Générale Clinique Médicale Infantile Pharmacie Chimique Clinique Médicale B Botanique et Cryptogamie Clinique Chirurgicale B Biopsique Médicale Anatomie Matière Médicale Clinique Ophtalmologique Chimie analytique Pharmacie Galénique Hygiène et Médecine Sociale Clinique Chirurgicale A Clinique Pneumo-Phtisiologique Clinique Médicale A Histologie - Embryologie Clinique Rhumatologique Pathologie Chirurgicale Clinique Gynécologique et Obstétricale Anatomie Pathologique
---	--

PROFESSEUR TITULAIRE à TITRE PERSONNEL

HOCQUET

Parasitologie



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545934_0022

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M.M. BONNIOT	Clinique Médicale B.
JOUBAUD	Médecine Générale et Expérimentale
PARSY	O. R. L.
PERTUS	UROLOGIE
TADEI	Médecine Générale et Cardiologie

AGREGES

GODLEWSKI	Neurologie
TESTARD	Pédiatrie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

	ALLAIN	Pharmacologie
	AUGEREAU	Pharmacodynamie
	BREGEON	Rhumatologie
	CARON	Electro-radiologie
Mme	CAVELLAT	Anesthésie-Réanimation
	CAVELLAT	Anesthésie- Réanimation
	CAYEUX	Bactériologie
	COULLAUD	O.R.L. - Endoscopie
	DESNOS	Physiologie
	EMILE	Nuerologie
	FRESNEAU	Médecine Interne
	GIRAULT	Biochimie Médicale
	GROSIEUX	Gynécologie-Obstétrique
	HUREZ	Hématologie - Immunologie
	HUYGHUES-DESPOINTES	Biochimie Médicale
	LARGET-PIET	Pédiatrie Génétique
	LARRA	Histologie - Embryologie
	Le LIRZIN	Gynécologie - Obstétrique
	PILLET	Anatomie
	PILLOT	Bactériologie
	PLANE	Chirurgie Générale
Mme	PRELOT	Physiologie - Zoologie
Melle	QUERO	Microbiologie
	RIBERI	Médecine Interne
Mme	SCHNITZLER	Dermatologie - Vénéréologie

DELEGUES dans les FONCTIONS de MAITRES de CONFERENCES

ACHARD	Réanimation Médicale
MARTIN FRERE	Chimie Générale et Minéralogique
THUILLIER	Chimie - Biologie
VALTON	Médecine Légale
WARTEL	Psychiatrie

AGREGE LIBRE

THUAU	Médecine Interne
-------	------------------

Par délibération en date du 28 Janvier 1966, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma femme

avec toute ma tendresse

A mes Parents

en témoignage de mon affection et de ma
reconnaissance

A mes frères et soeurs

A tous les miens et à mes amis.

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur MENARD
Professeur d'Hygiène et de Médecine Sociale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

Il nous a toujours réservé le
meilleur accueil et nous a fait
bénéficier de son grand savoir
au cours de nos études.

Qu'il trouve ici l'expression
de notre respectueuse admiration
et de notre sincère gratitude.

A Madame le Professeur SCHNITZLER

Maître de Conférences
Agrégé de Dermatologie Vénérologie
Médecin des Hôpitaux

Qui nous a honoré en acceptant de nous juger.

Elle nous a accueilli dans son Service avec bienveillance et nous fait profiter , au cours de son enseignement quotidien, de sa très grande compétence et de son dynamisme.

Qu'elle soit assurée de notre reconnaissance et de notre sincère attachement.

A Monsieur le Professeur JOUBAUD

Professeur sans chaire

Section Hépatologie - Gastro - Entérologie

Médecin des Hôpitaux

A Monsieur le Docteur BONHOMME

Chef de Service des Maladies Infectieuses,
de Réanimation Médicale et de Toxicologie Clinique
Chargé de cours dans la chaire de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux

Qui ont bien voulu accepter d'être nos juges

Ils ont guidé nos premiers pas
d'externe.

Nous leur sommes reconnaissant
de l'enseignement qu'ils nous ont
prodigué et leur exprimons nos
plus vifs remerciements.

A Monsieur le Docteur SABBAH

Lauréat de la Faculté de Médecine de Paris

Assistant Chef de Clinique du Service
d'Allergologie

Médecin des Hôpitaux

Qui nous a inspiré le sujet de cette
Thèse et nous a patiemment guidé dans sa
rédaction.

Qu'il reçoive ici le témoignage
de notre vive reconnaissance et
l'assurance de notre amitié.

A Madame BELLANGER

et au Personnel du Laboratoire du Service d'Allergologie

qui nous ont aidé à la réalisation technique de
ce travail.

Et triste, j'erre après un rêve vague et beau,
Par les champs où la sève immense se pavane.

Stéphane MALLARME.

S O M M A I R E

=====

Pages

AVANT PROPOS

INTRODUCTION 4

- Rappel de l'origine et du métabolisme de l'histamine
- Origine
- Répartition dans l'organisme
- Libération
- Catabolisme
- Actions pharmacologiques
- Rôle physiologique
- Rôle de l'histamine en pathologie humaine
 - . Toxicité
 - . Histamine et allergie

METHODES de DOSAGE de l'HISTAMINE 14 bis

- Méthodes biologiques
- Méthodes isotopiques
- Méthodes chimiques (colorimétriques)

NOTRE TRAVAIL 20

PREMIERE PARTIE 21

- La technique adoptée
- Principe de la méthode
- Matériel - Technique - Dosages

T.S.V.P.

DEUXIEME PARTIE	25
- Détermination du taux normal d'histaminémie	
- Histaminémie dans les maladies par hypersensibilité :	
. asthme	
. rhinite	
. urticaire chronique	
. oedème de Quincke	
. dermographisme	
. eczéma	
. manifestations diverses	
 PERSPECTIVES d'AVENIR	 67
 CONCLUSIONS	 69
 BIBLIOGRAPHIE	 73

A V A N T - P R O P O S

Si, depuis les travaux initiaux de DALE et LAIDLAW en 1910, l'origine, le métabolisme et les actions pharmacologiques de l'histamine sont connus de tous, son dosage dans le sang total humain, demeuré longtemps purement biologique, se heurtait à de nombreuses difficultés et ne pouvait être utilisé de façon courante.

Pourtant, au Congrès International d'Allergologie qui s'est tenu à PARIS en 1958, R.W. SCHAYER insistait déjà sur " .. l'urgence de la mise au point d'une méthode reproductible .." pour doser l'histaminémie et suivre ses variations chez l'allergique.

Grâce à la méthode fluorométrique automatisée, parfaitement reproductible, nous avons pu réaliser l'une des premières études sur les dosages d'histaminémie chez le sujet normal et leurs variations dans les manifestations d'hypersensibilité.

Dans ce travail, nous ferons d'abord un bref rappel de l'origine et du métabolisme de l'histamine.

Nous exposerons ensuite les différentes méthodes jusqu'ici utilisées pour le dosage de l'histamine dans le sang et les raisons de notre choix pour la méthode fluorométrique.

Enfin, nous définirons le taux normal

d'histaminémie et nous essaierons de tirer des conclusions des variations de l'histaminémie, telles que nous les avons observées dans certaines maladies par hypersensibilité.

I N T R O D U C T I O N

RAPPEL de l'ORIGINE et du METABOLISME de l'HISTAMINE

=====

.....
 : O R I G I N E :

L'histamine est une diamine imidazoli-
 que, formée par un noyau imidazole sur lequel est greffée
 une chaîne amino-éthyl en position 4.

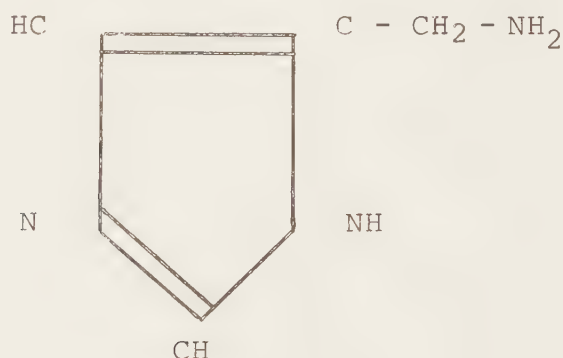


fig. 1 : Formule de l'histamine

on lui connaît deux origines :

- une origine exogène, alimentaire : l'histamine est con-
 tenue en particulier dans les fro-
 mages, le vin, la bière. Mais, une grande partie de cet-
 te histamine est éliminée directement dans les fèces,
 n'étant que peu absorbée par la muqueuse intestinale.
- une origine endogène, représentée par l'histidine ;
 l'histidine , acide aminé consti-

tutif de la plupart des protéines sériques et tissulaires (muscle), subit une décarboxylation oxydative qui la transforme en une amine, l'histamine, selon un processus enzymatique.

Cette enzyme, l'histidine décarboxylase, peut avoir une origine bactérienne ou tissulaire (foie - rein).

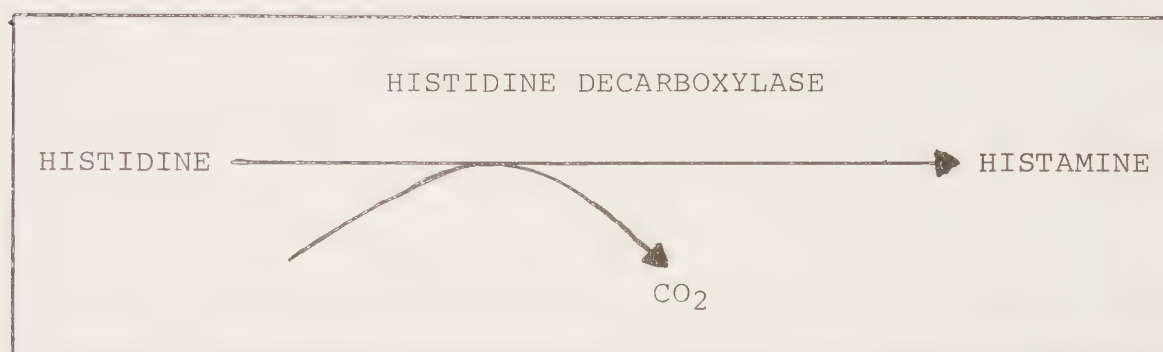


fig. 2 : Synthèse enzymatique de l'histamine

SCHAYER, dès 1952, a pu prouver cette filiation par marquage de l'histidine au C_{14}

L'histidine décarboxylage est inhibée par les dérivés de l'isoquinoléine (554 L *), le benzène, les salicylates (PARROT et LABORDE).

* HYPOSTAMINE

.....
 : REPARTITION dans l'ORGANISME :
 :

L'histamine est un constituant normal des tissus et sa localisation est ubiquitaire. Mais ce sont surtout le revêtement cutané, le poumon, le foie et le tractus digestif qui en sont le plus riches. Le système nerveux central (hypothalamus) en contient, mais à l'état de traces.

La concentration des tissus en histamine est négligeable au moment de la naissance, mais augmente rapidement et progressivement dans les premières années de la vie.

HALPERN, en dosant l'histamine dans la peau du jeune rat après sa naissance, a montré une rapide augmentation de l'histamine tissulaire du 15ème au 25ème jour après la naissance (moment de sevrage). A cette période, dans un organisme brusquement privé d'anticorps maternels, l'histamine interviendrait dans la constitution d'un véritable " barrage inflammatoire " contre la dissémination microbienne.

L'histamine tissulaire est surtout contenue dans les mastocytes, cellules du tissu conjonctif rencontrées dans la peau, le thymus, la langue, le mésentère et dans de nombreux organes.

Le mastocyte se caractérise par la présence dans son cytoplasme de granulations métachromatiques qui contiennent de l'histamine, mais aussi de l'héparine et de la 5 hydroxytryptamine (sérotonine).

En dehors des mastocytes, d'autres cellules contiennent de l'histamine, en particulier des cellules de la muqueuse gastrique et certains éléments figurés du sang (polynucléaires basophiles).

Dans le sang, l'histamine est captée et rendue inactive par une globuline sérique, la plasmapéxine I. En 1951, PARROT et ses collaborateurs ont montré que certains sérums humains étaient capables de fixer in-vitro une fraction de l'histamine qui leur était ajoutée. Chez l'homme normal, la présence de cette plasmapéxine confère au plasma sanguin un pouvoir histamino-péxique dont la valeur normale est de 30 à 35 %. Chez l'allergique, le plasma est dépourvu ou contient peu de plasmapéxine I, ce qui abaisse son pouvoir histamino-péxique, bien que celui-ci puisse être normal en dehors des crises.

L'histaminopexie peut être mesurée par :

- la méthode pharmacologique
- l'équilibre de dialyse
- la séro-agglutination au latex sensibilisé à l'histamine (MIKOL - RENOUX - MERKLEN).

: : : : : : L I B E R A T I O N : : : : : :

L'histamine semble exister sous deux formes :

- une forme labile, facilement libérable
- une forme stable, ne pouvant être libérée qu'après destruction cellulaire (mastocytes - basophiles) lors de phénomènes pathologiques, tel le choc anaphylactique.

L'histamine peut être libérée sous l'influence de nombreux facteurs :

- Physiques : froid, traumatisme.
- Chimiques : de nombreuses substances ont cette propriété histamino-libératrice, bien qu'appartenant à des familles chimiques très diverses; il peut s'agir :
 - . de petites molécules : alcaloïdes, acétaldéhyde (contenue dans la fumée de cigarette)
 - . de macromolécules : polyvinylpyrrolidone, **Dextran**.
 - . de certains médicaments : morphine, D-tubocurarine pethidine, priscol, atropine.
- Physiologiques : grossesse.
- Pathologiques : au cours de l'anaphylaxie, où l'antigène est administré après une période de sensibilisation préalable et se combine avec l'anticorps spécifique.

Le mécanisme de la libération de l'histamine est encore mal connu :

Certains auteurs font intervenir un système enzymatique, soit protéolytique (ROCHA E SILVA), soit fibrinolytique (UNGAR).

D'autres invoquent la neutralisation d'un inhibiteur spécifique d'un ferment lytique de la membrane cellulaire.

Certaines hormones, au contraire, s'opposent à la libération histaminique : corticoïdes, hormones sexuelles mâles.

.....
 : C A T A B O L I S M E :

Une partie de l'histamine est éliminée sous forme libre dans les matières fécales et dans les urines.

La plus grande partie de l'histamine est détruite par oxydation sous l'influence d'une enzyme, l'histaminase (KOVACS a pu mettre en évidence la présence d'une enzyme histaminolytique dans les granulomes éosinophiles). Le reste de l'histamine subit l'action d'enzymes acétylant ou méthylant :

- Acétylation sur la chaîne latérale donnant une acétyl-histamine
- Méthylation avec l'azote donnant une méthyl-histamine elle-même transformée en acide méthyl-imidazol-acétique.

Ces catabolites acétylés et méthylés sont éliminés dans les urines.

.....
 : ACTIONS PHARMACOLOGIQUES :

ACTION SUR LES MUSCLES LISSES

- Les vaisseaux

L'histamine dilate les capillaires, alors qu'elle contracte veinules et artérioles, entravant le retour du sang au coeur.

Elle accroît en même temps la perméabilité

capillaire, réalisant un œdème et une hémococoncentration par fuite plasmatique vers le milieu interstitiel (" .. véritable saignée interne ..")

- Autres fibres musculaires lisses

L'histamine provoque une contraction des fibres musculaires lisses :

- . de l'estomac et de l'intestin (propriété utilisée pour le titrage de l'histamine sur l'iléon isolé de cobaye).
- . de l'utérus : action ocytocique.
- . des muscles bronchiques : broncho-constriction.

ACTION SUR LES GLANDES -----

L'histamine a une action excito-secrétoire sur les glandes gastriques, biliaires et pancréatiques, mais n'influence pas les sécrétions lactée et sudorale.

ACTION SUR LA SURRENALE -----

L'histamine provoque d'une part une sécrétion d'adrénaline, d'autre part une libération de cortico-stéroïdes secondaire à une sécrétion antéhypophysaire d'ACTH.

ACTION SUR LE SANG -----

- Eléments figurés du sang :
 - . Diminution des polynucléaires
 - . Hyperplaquettose

- Coagulation :

- . Augmentation du temps de saignement
- . Légère diminution du temps de coagulation

- Actions accessoires :

- . Hyperglycémie, hypercholestérolémie
- . Hyperkaliémie, hyperphosphorémie
- . Hyperprotidémie

.....
 : ROLE PHYSIOLOGIQUE :
 ::

... " Si, dès 1910, le rôle pathogène de cette amine des tissus semblait très vraisemblable et s'il fut par la suite solidement établi, par contre, son intervention dans divers processus normaux, plusieurs fois alléguée, ne peut pas être considérée comme démontrée .."

(PARROT)

Dans les conditions normales, en effet, le rôle de l'histamine paraît très limité :

- Stimulation de la sécrétion gastrique, non influencée par les anti-histaminiques.
- Thermorégulation locale : sous l'action de divers agents, et en particulier du froid, il existe une libération d'histamine par la peau, responsable d'une vaso-dilatation réflexe.
- Nidation de l'oeuf ; l'histamine, libérée sous l'influence des oestrogènes, serait responsable de la formation déciduale indispensable à la nidation de l'oeuf dans l'utérus.

.....
 :
 : ROLE de l'HISTAMINE en PATHOLOGIE HUMAINE :
 :
 :

TOXICITE de l'HISTAMINE
 =====

Des intoxications histaminiques collectives après ingestion de certains poissons (thon), ont été fréquemment observées (BOYER, DEPIERRE et Coll.)

Les symptômes sont nombreux et variés : tachycardie, hypotension, céphalées, étourdissements, nausées, vasodilatation de la face et du cou, éruptions urticariformes, oedèmes.

Ces symptômes sont bien dus à l'histamine, comme le montre leur sédation rapide par l'administration de drogues antihistaminiques.

L'origine de l'histamine dans la chair du poisson proviendrait d'une décarboxylation enzymatique de l'histidine contenue dans les protéines musculaires et dans l'hémoglobine de l'animal, sous l'influence de micro-organismes intestinaux (colibacilles - anaérobies).

HISTAMINE et ALLERGIE
 =====

* On reconnaît généralement que l'histamine intervient dans la genèse des manifestations de l'hypersensibilité de type humoral.

Elle est responsable , selon le terrain et l'allergie en cause :

- d'accidents respiratoires : asthme, rhinite pollinique, trachéite spasmodique, oedème laryngé.
- d'accidents cutanés : urticaire, oedème de Quincke.

* A l'histamine incombe aussi la responsabilité du choc anaphylactique, gravissime en raison du risque vital qu'il comporte.

Céphalées, malaise général avec frissons, dyspnée, collapsus cardio-vasculaire en sont les manifestations habituelles.

Le choc anaphylactique survient le plus souvent sur des terrains prédisposés, à la suite d'une stimulation antigénique répétée (Pénicilline ou autre médicament, piqûre d'hyménoptère, etc ...)

* Mastocyte et réaction allergique (SAGHER - EVEN PAZ).

L'antigène se combine avec l'anticorps de type réaginique, lequel est fixé sur le mastocyte.

Ce dernier libère des médiateurs chimiques, dont l'histamine et l'héparine , responsables des accidents observés.

L'activité du mastocyte est influencée par divers facteurs, hormonaux en particulier.

METHODES de DOSAGE de l' HISTAMINEMIE

METHODES BIOLOGIQUES

=====

Elles ont été les premières employées, d'abord par DALE et LAIDLAW en 1910, puis par GUGGENHEIM et LOEFFLER en 1912.

BARSUM et GADDUM, en 1935, proposèrent un procédé de dosage biologique modifié par CODE en 1937.

Ces méthodes reposent sur l'appréciation de certains effets pharmacologiques de l'histamine :

- sécrétion gastrique chez le chien (Test d'UNGAR)
- chute de la pression sanguine (chat - chien)
- contraction de l'utérus isolé
- action broncho-constrictive d'un aérosol d'histamine (cobaye)

Mais c'est avant tout la contraction de l'iléon terminal de cobaye qui reste le procédé de choix ; la technique fut précisée par CODE :

... Préparation de l'extrait

Dans un premier temps, on fait agir sur l'é-

chantillon de sang de l'acide trichloracétique qui provoque une précipitation des protéines et une libération de l'histamine liée aux cellules.

Puis on ajoute de l'acide chlorhydrique à la solution qui est portée à ébullition.

L'extrait est ensuite évaporé en présence d'alcool et son résidu sec dissous dans une solution saline ou dans de l'eau.

Après que le pH et la tonicité de la solution aient été ramenés à ceux du plasma, l'extrait est prêt pour le dosage.

... Essai biologique

Un fragment d'iléon terminal de cobaye est maintenu en survie dans un bain de tyrode à 37°, oxygéné et relié à un stylet enregistreur.

L'addition d'une faible quantité de dichlorhydrate d'histamine provoque une contraction satisfaisante.

L'amplitude de la contraction est proportionnelle au logarithme de la quantité d'histamine ajoutée au bain.

La réaction contractile de l'intestin est rapide et sa décontraction se produit également très vite après que l'histamine ait été éliminée par lavage.

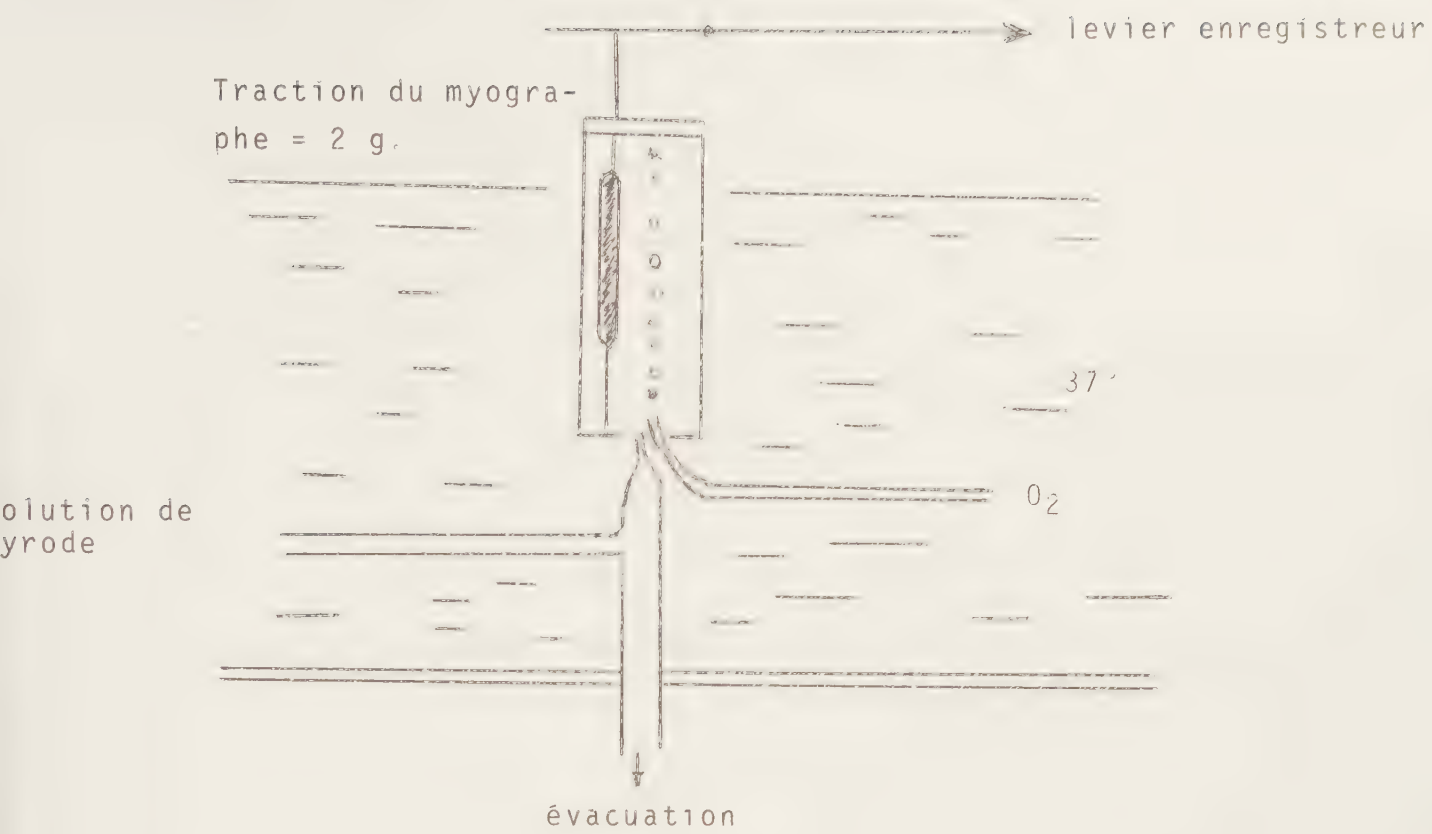


Fig. 3 : Schéma de l'appareil utilisé pour le dosage biologique de l'histamine

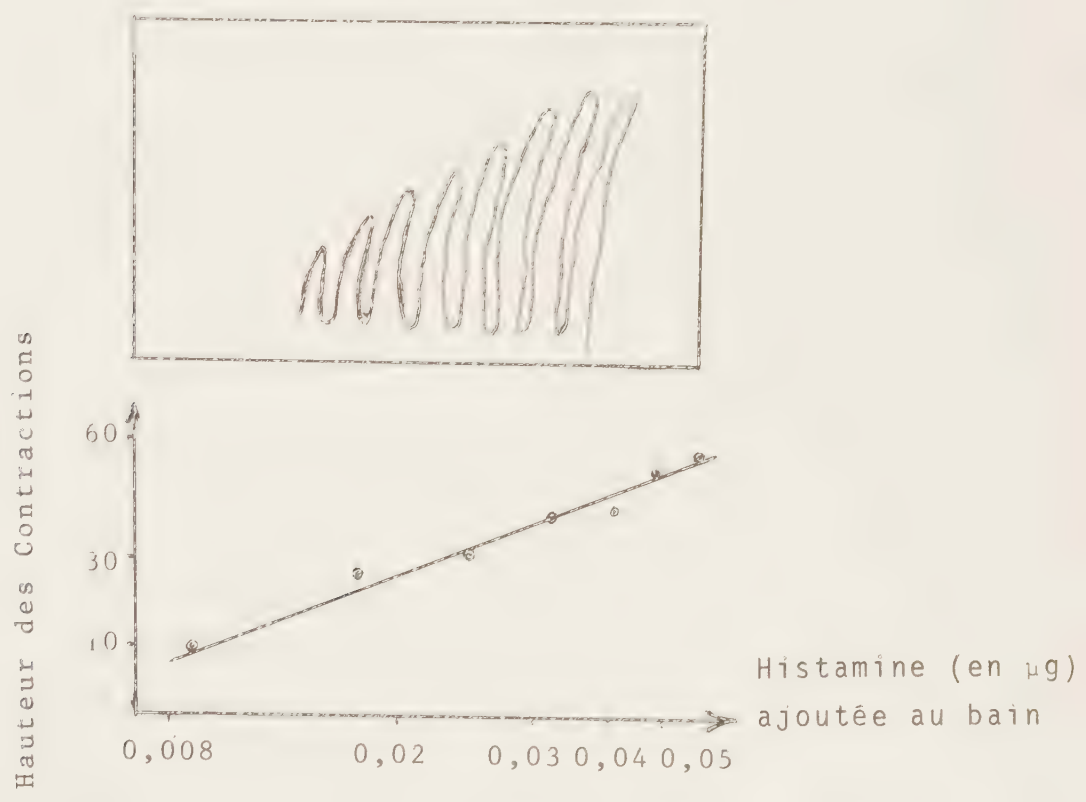


Fig. 4 : Contractions d'un fragment d'iléon de cobaye sous l'influence de quantités croissantes d'histamine.

... Contrôle

Ces différentes actions pharmacologiques sont contrôlées par :

- l'adjonction à la solution de tyrode d'une faible quantité d'atropine n'influençant pas la contraction histaminique mais éliminant les effets de l'acétylcholine et autres parasymphomimétiques.
- le blocage des récepteurs par anti-histaminiques.
- la comparaison avec une solution étalon de bichlorhydrate d'histamine à $0,2 \mu\text{g}/\text{cm}^3$ de liquide de tyrode.

METHODE ISOTOPIQUE

===== (SCHAYER)

Si le dosage de l'histamine marquée au carbone 14 ou au tritium a pu être effectué, c'est surtout à l'étude du métabolisme de l'histamine que cette méthode radio-active a été destinée (40).

METHODES CHIMIQUES

=====

Elles sont de deux types :

- . Colorimétriques
- . fluorométriques

Méthodes colorimétriques :

.....

- la méthode diazoïque de ROSENTHAL et TABOR (1947) est basée sur la réaction de PAULY : l'adjonction à l'histamine de diazo-sulfanilate de sodium donne une coloration rouge.

Mais ce procédé a le grave inconvénient de doser tous les corps possédant le groupement imidazol.

- Dans la méthode au dinitrofluorobenzène (DNFB)

} SANGER : 1945
} MAC INTIRE et Coll. 1950
{ LOWRY et Coll. : 1954

On peut substituer à l'atome mobile du fluor du DNFB l'atome d'hydrogène d'un groupe imidazole.

Ces différentes méthodes colorimétriques se heurtent en fait à deux difficultés :

.. Manque de spécificité

.. absence de reproductibilité (partagée également par la méthode pharmacodynamique)

qui allaient être surmontées par la découverte de la méthode fluorométrique.

NOTRE TRAVAIL

PREMIERE PARTIE

=====

METHODE ADOPTEE : LA METHODE FLUOROMETRIQUE

En 1959, SHORE, BURKHALTER et COHN montrent que l'aldéhyde orthophtalique (A.O.) combiné à l'histamine donne un composé fluorescent stable.

Mais la réalisation de ce dosage se révéla difficile, exigeant des précautions et une technique parfaite pour être reproductible.

Il fallut donc attendre 1967 pour que RUFF, SAINDELLE, DUTRIPON et PARROT, parvinssent à automatiser cette méthode, grâce à l'auto-analyseur Technicon. Les premiers essais, réalisés chez le chien soumis à des histaminolibérateurs (polyvinylpyrrolidone) ont montré la sensibilité et la spécificité de cette méthode, et surtout son excellente reproductibilité.

Enfin, en 1968, RENOUX et MIKOL^(†) utilisent la même méthode (non automatique) de dosage fluorométrique de l'histaminémie au cours de la réaction antigène-anticorps chez le lapin.

PRINCIPE de la METHODE

La méthode utilisée a été identique à celle de RUFF, SAINDELLE, DUTRIPON et PARROT.

MATERIEL

.....

Il comprend :

- un distributeur d'échantillons avec mélangeur
- une pompe proportionnante
- un dialyseur où s'effectue une double dialyse
- un fluoromètre relié à un ensemble comportant :
 - . un enregistreur
 - . un expenseur d'échelle.

TECHNIQUE

.....

L'échantillon est mélangé à un liquide hémolyasant, le Tergitol, en solution à 1 % dans de l'acide chlorhydrique N/150.

Ce mélange est dialysé contre une solution de NaCl à 10 %. Le liquide de contre-dialyse est alcalinisé et mélangé à du Butanol.

Après deux séparations, la solution alcoolique est mise en présence d'aldéhyde orthophtalique pendant quatre minutes.

La lecture se fait au fluoromètre 18 minutes 30 secondes après le prélèvement, avec une longueur d'onde d'excitation de 360 microns et de fluorescence de 450 μ .

Entre le fluoromètre et l'enregistreur se trouve un multiplicateur d'échelle qui permet de multiplier par deux la réponse du fluoromètre.

LES DOSAGES

.....

Ont été effectués sur sang total prélevé sur

Héparine. Ainsi, plusieurs échantillons du même malade ont pu être prélevés au cours de la manifestation d'hypersensibilité, permettant une étude des variations de l'histaminémie lors de l'évolution de la maladie et sous l'influence de diverses thérapeutiques.

Certaines précautions doivent être prises :

- . Prélèvement d'une quantité de sang suffisamment importante (8 ml) pour permettre que les sommets de courbes d'enregistrement soient, non pas des pics, mais des plateaux, nécessaires à la précision du dosage.

- . Utilisation de réactifs extrêmement purs :

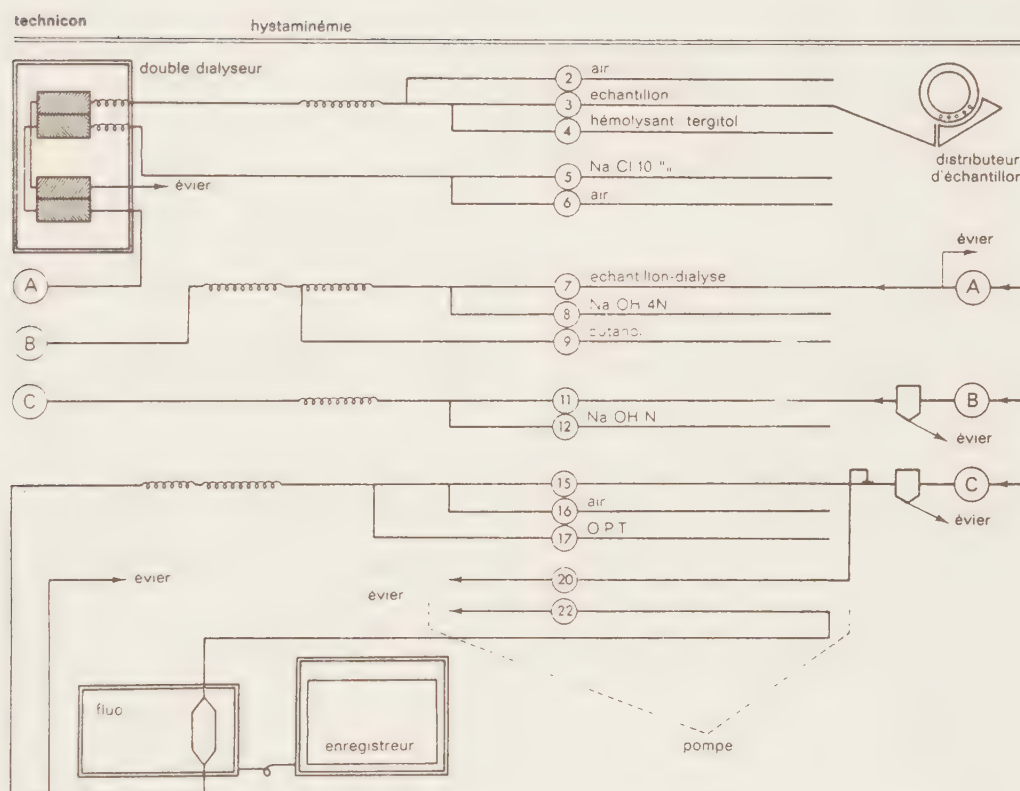
Le Butanol et le Méthanol doivent être
redistillés

L'A. O. recristallisé

- . Nécessité d'un étalonnage de l'appareil à chaque utilisation, avant et en fin d'étude des échantillons.

Figure 5 : DOSAGE FLUOROMETRIQUE de l'HISTAMINE

SCHEMA de l'AUTO-ANALYSEUR " TECHNICON "



DEUXIEME PARTIE
=====

L'ETUDE PROPREMENT DITE

1. - DETERMINATION DU TAUX NORMAL D'HISTAMINEMIE
2. - VARIATIONS DE L'HISTAMINEMIE DANS LES MALADIES PAR
HYPERSENSIBILITE.

TAUX NORMAL d' HISTAMINEMIE

A/ - RESULTATS ANTERIEURS

Si l'on s'en tient aux seuls résultats obtenus avec la méthode fluorométrique, la détermination du taux normal d'histaminémie a été effectuée par un nombre très limité d'auteurs.

Pour RUFF, SAINDELLE, DUTRIPON et PARROT, le taux normal d'Histaminémie se situe entre 40 et 75 $\mu\text{g/l}$.
(Nombre de sujets ?)

H. GRAHAM, JOANNE D., SCARPELLINI, HUBKA et LOWRY ont étudié deux lots de sujets, l'un de 62 et l'autre de 18.

Cette étude a révélé un taux normal d'histaminémie de 62 $\mu\text{g/l}$., les valeurs extrêmes oscillant entre 10 et 130 $\mu\text{g/l}$.

GERVAIS et Coll. ont également pratiqué des dosages chez des sujets normaux, trouvant des chiffres allant de 30 à 130 $\mu\text{g/l}$.

B/ - NOS RESULTATS

La recherche du taux normal d'histaminémie a été réalisée chez 103 sujets du Centre de Transfusion Sanguine.

Les résultats ont été confiés à un statisticien *. Sur la vue d'ensemble de l'histogramme (fig. 6), nous remarquons que la répartition ne semble pas suivre la loi normale; cela correspond peut-être à un état physiologique des donneurs.

La moyenne, exprimée en dichlorhydrate d'histamine et calculée sur l'ensemble des valeurs, a été de 84 $\mu\text{g/l}$ avec un écart type de 40.

$$m = 84 \pm 40 \mu\text{g/l.}$$

Mais, chez 11 sujets, l'histaminémie nous a paru élevée, variant entre 130 et 230 $\mu\text{g/l}$. Un interrogatoire a donc été adressé à ces 11 personnes, afin qu'elles précisent l'existence éventuelle de manifestations d'hypersensibilité dans l'hérédité, la collatéralité, la descendance ou le passé personnel.

9 réponses sur 11 nous sont parvenues.

Dans un cas, aucune manifestation d'hypersensibilité n'a été relevée.

Dans les 8 autres cas, on note des manifestations d'hypersensibilité.

*

M. DUBOIS
Maître de Recherche à l'I.N.R.A.

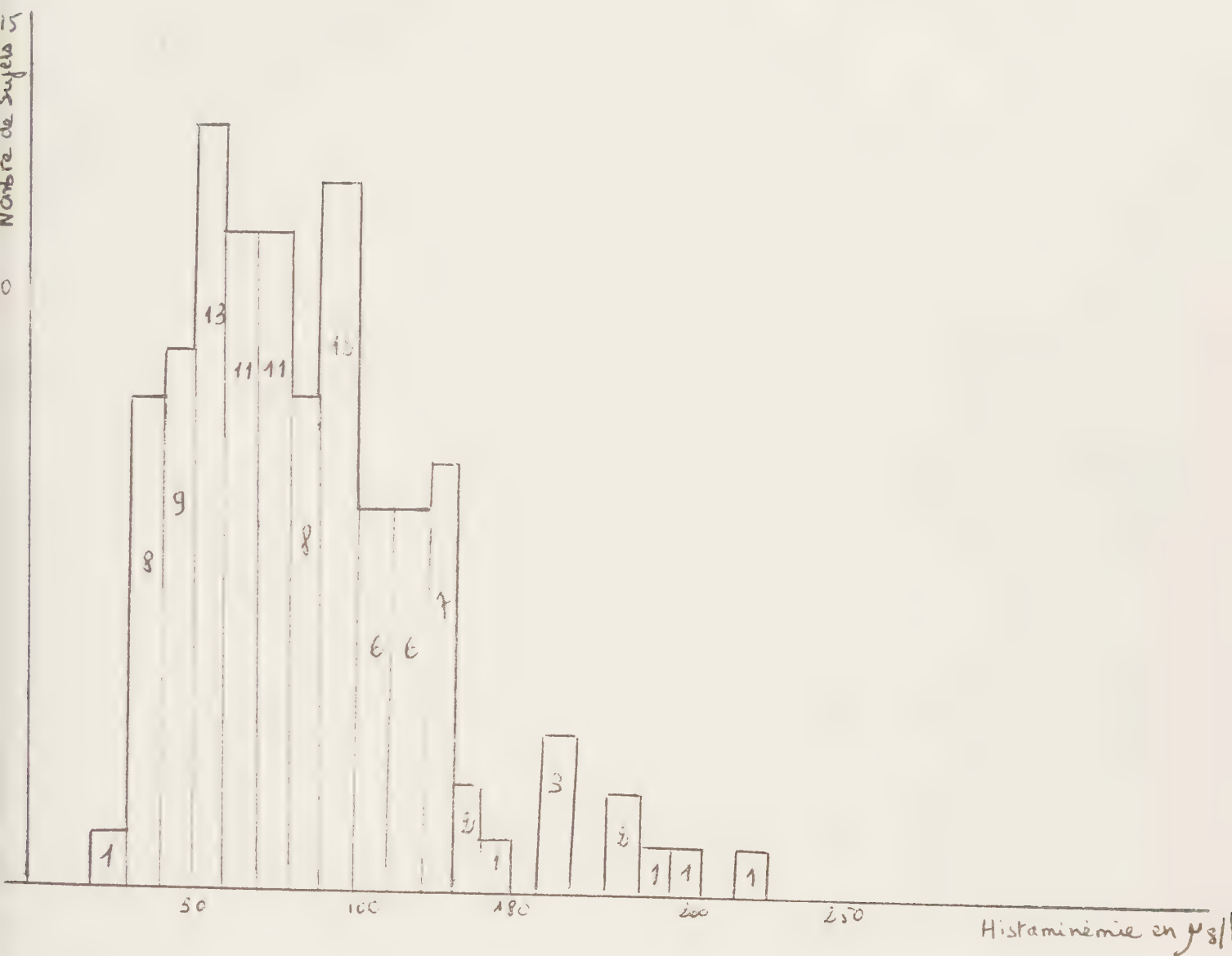


Figure 6 : HISTOGRAMME du Taux normal d'Histaminémie

	ASTHME	RHINITE ASTHME	POLLINOSE	URTICAIRE SERIQUE	ECZEMA	ECZEMA ASTHME
HEREDITE	2		1	1	2	1
COLLATERALITE					1	
DESCENDANCE					1	
PASSE PERSONNEL		1				

Le même sujet a pu signaler plusieurs manifestations dans l'hérédité, la collatéralité, etc

La moyenne de 84 ± 40 $\mu\text{g/l.}$ d'histaminémie étant donné la fréquence des manifestations d'hypersensibilité chez les sujets ayant une histaminémie supérieure à 130 $\mu\text{g/l.}$ ne peut évidemment être retenue.

Calculée sur les 92 sujets restants, la moyenne devient alors (en dichlorhydrate d'histamine) :

$$m = 73 \pm 24 \text{ } \mu\text{g/l.}$$

24 étant l'écart-type.

On peut donc considérer que le taux normal d'histaminémie varie entre 49 et 97 $\mu\text{g/l.}$

(fig. 6)

	OMBRE DE SUJETS	TAUX NORMAL	VARIATIONS
HELE GRAMAM et Coll.	62 - 18	62	10 à 130
RUFF, SAINDILLE, DUTRIPCQ, PARROT	?	40 à 75	-
A. SARRAN, E. MERARD	103	73 $\pm$ 2'	20 à 230
GERVAIS et Coll.	?	?	30 à 130

TABLEAU I : TAUX NORMAL d' HISTAMINEMIE
(exprimé en dichlorhydrate d'histamine)

HISTAMINEMIE dans les MALADIES par HYPERSENSIBILITE

Au cours d'une étude sur l'histaminémie dans les syndromes myéloprolifératifs (5) GERVAIS et Coll. ont pratiqué des dosages d'histaminémie dans quelques affections d'hypersensibilité humorale (Nombre de dosages ?....)

Ils n'ont pas observé de modifications importantes de l'histaminémie dans l'asthme, les rhinites ou l'urticaire.

Cinq asthmatiques en crise avaient une histaminémie normale. Une hyperhistaminémie a été relevée dans deux cas seulement (Tableau II).

Il semble difficile de tirer des conclusions de ces résultats car :

- d'une part, le nombre de dosages effectués a été trop faible.
- d'autre part, plusieurs dosages de l'histaminémie dans l'asthme ont été pratiqués sous cortisoniques, médicaments qui provoquent une diminution de la fixation tissulaire de l'histamine et font baisser son taux sanguin.

(SCHAYER)

DIAGNOSTIC	CAS	HISTAMINEMIE EN μ g/l.
ASTHME	8	15 - 25 - 40 - 60 - 65 100 - 130
RHINITE	3	10 - 75 - 110
ALLERGIE MEDICAMENTEUSE	2	10 - 45
URTICAIRE	4	15 - 70 - - - 45
OEDEME DE QUINCKE	1	25

TABLEAU II

HISTAMINEMIE en μ g/l. dans les MANIFESTATIONS d'HYPERSENSIBILITE
(GERVAIS et Coll.)

DANS NOTRE ETUDE

127 malades font l'objet d'un ou plusieurs dosages d'histaminémie au cours ou au décours de leurs accidents cliniques.

171 enregistrements ont ainsi été réalisés.

HISTAMINEMIE dans l'ASTHME

Nombre de malades 31

Nombre de dosages 53 dont

- 25 enregistrements au cours d'une crise, attaque ou état de mal asthmatique.
- 28 enregistrements en période de rémission.

En période de rémission, on constate :

- un taux d'histaminémie normal dans les 2/3 environ des enregistrements (18)
- une hyperhistaminémie de base dans 1/3 des cas (10).

Au cours des accès asthmatiques :

- L'histaminémie est élevée dans les 4/5 des cas (21), les chiffres allant de 100 μ g/l. à plus de 300 μ g/l.

- Dans 1/5ème des cas, l'histaminémie est normale, variant entre 25 et 60 $\mu\text{g/l}$. (4).

(Tableaux III et IV)

La responsabilité de l'histamine dans la pathogénie des asthmes allergiques a été mise en cause par de nombreux auteurs.

Elle semble pourtant certaine , si l'on en juge par l'évolution du taux d'histaminémie chez plusieurs asthmatiques en crise, traités selon les cas par cortisoniques, anti-histaminiques et Fenspiride, seuls ou en association.

HISTAMINEMIE EN g/l. DANS L'ASTHME

	AGE EN	NOMBRE	ETIOLOGIE	HISTAMINEMIE	
				REMISSION :	CRISE
				ANNEES: SUJETS: DOSAGES:	
ASTHME	2 1/2		Poussières	= 1	125
			Sq. bovins - poussières	= 1	70
	à	9	Candidine	= 3	à
	58		Déficit Immunitaire	= 1	250
			Aucune étiologie	= 1	> 300
ASTHME + RHINITE	9		Squames de Bovins	= 1	35
	à	4	Trichophyton	= 1	à
	59		Aucune étiologie	= 2	175

(Tableau III)

HISTAMINEMIE EN g/l. DANS L'ASTHME

	AGE EN	NOMBRE	ETIOLOGIE	HISTAMINEMIE	
				REMISSION	CRISE
ASTHME + INSUFFISANCE RESPIRATOIRE	29 à 72	7 8	Poussières	65 à 105	40 à 225
			Moississures n° 3		
			Plumes		
			Aucune étiologie		
ASTHME DROGUE PAR LES SYMPATHOMIMETIQUES	13 à 60	11 23	Poussières	20 à 200	98 à >300
			Candidine		
			Epidermophyton		
			Hypers. Bact. retardée		
			Aucune étiologie		

(Tableau IV)

Observation n° 1

" Le jeune C. ... Pierre, présentant un asthme drogué, est admis dans le service pour un état de mal asthmatique, avec cyanose, hypertension artérielle et arrêt de l'expectoration.

A son entrée dans le Service, l'histaminémie était supérieure à 300 μ g/l.

Six heures plus tard, alors que le malade a reçu 700 mg. d'Hydrocortisone et que son état clinique s'est amélioré (disparition de la cyanose, normalisation de la tension artérielle), l'histaminémie est à 140 μ g/l.

Outre les corticoïdes, le malade reçoit à partir de ce moment, du Fenspiride à la dose de 240 mg /24 heures.

Après 48 heures, alors que l'examen clinique ne montre ni dyspnée, ni sibilant, l'histaminémie est redevenue normale : 60 μ g/l. ".



Fig. 7 : Evolution de l'histaminémie au cours d'un état de mal asthmatique sous l'influence du traitement par Hydrocortisone et Fenspiride.

EVOLUTION DE L'HISTAMINEMIE AU COURS D'UN ETAT DE MAL ASTHMATIQUE SOUS L'INFLUENCE DU TRAITEMENT

NOM - DIAGNOSTIC	DATES	ETAT CLINIQUE	TRAITEMENT	HISTAMINEMIE g/l.
Mr/ C...	ENTREE	ETAT DE MAL	HYDROCORTISONE 700 mg.	300
	6 H. APRES	AMELIORATION	HYDROCORTISONE + FENSPIRIDE	140
	48 H. APRES	DYSPNEE = 0 SIBILANTS = 0	FENSPIRIDE 240 mg.	60

(Tableau V)

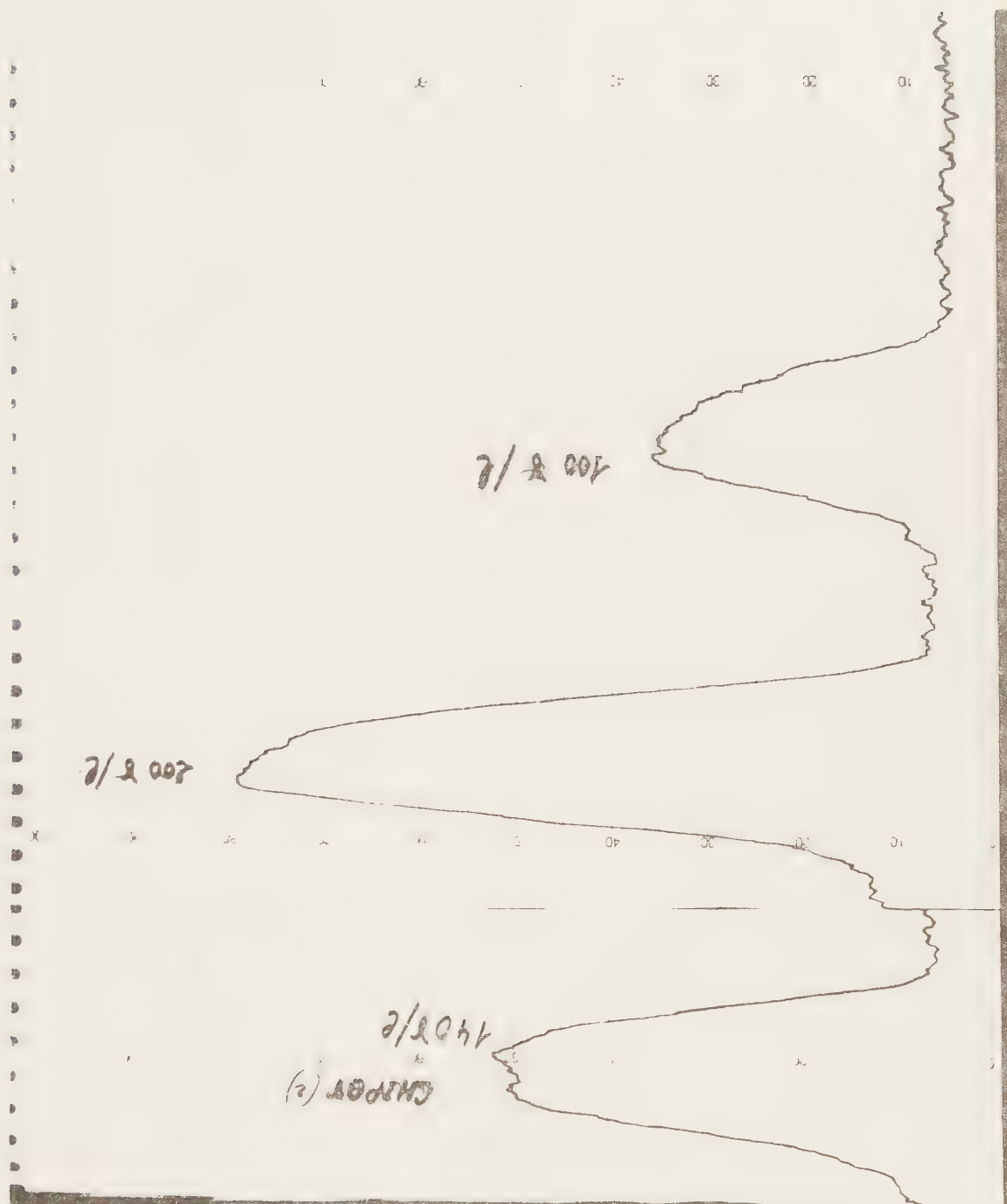


Fig. 8 : DEUXIEME DOSAGE d'HISTAMINEMIE chez Mr C. ... 140 $\mu\text{g/l}$.

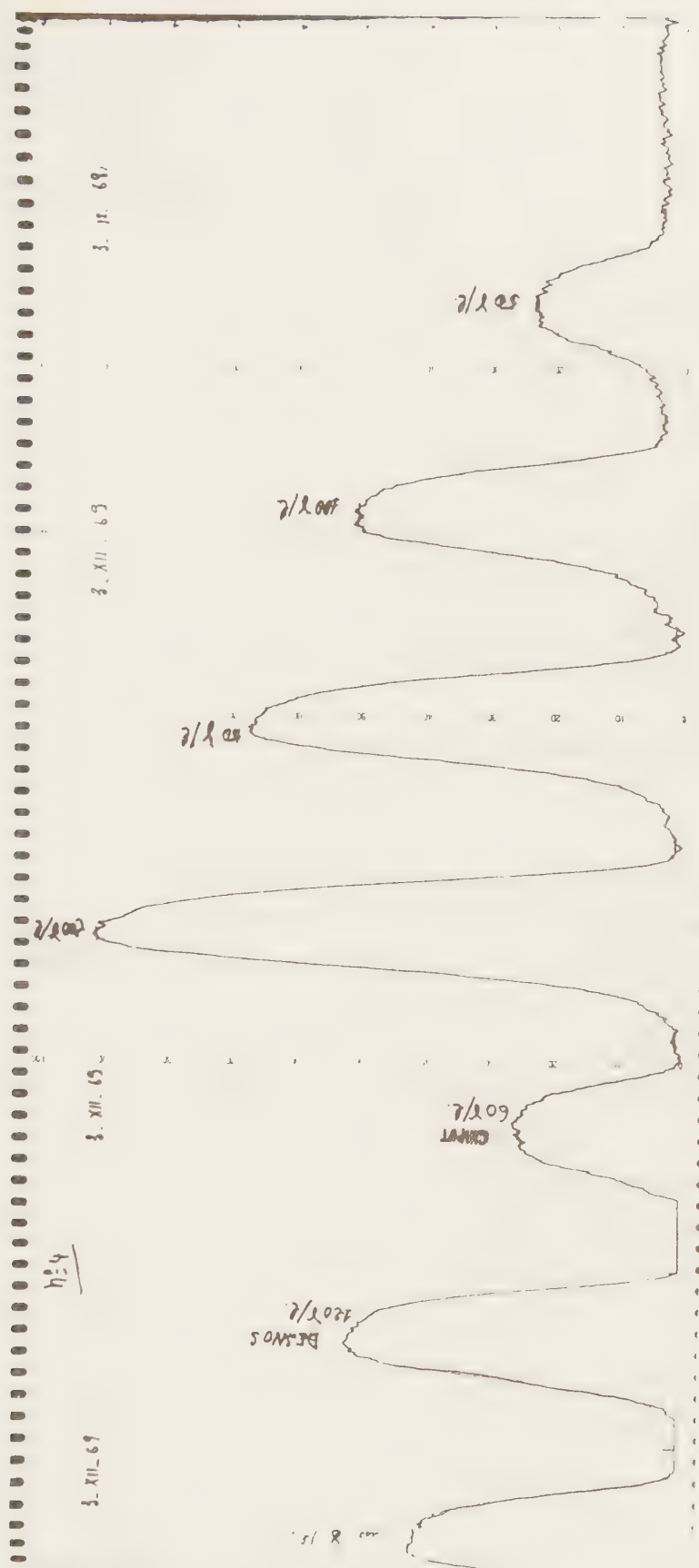


Fig. 9 : TROISIEME DOSAGE d'HISTAMINEMIE chez Mr C. ... 60 µg/l.

Observation n° 2

" Mme G. ... Lucette, âgée de 39 ans, présente une attaque d'asthme le 25 Novembre 1969.

L'histaminémie pratiquée à son entrée était à 155 μ g/l.

Un perfusion contenant de l'ACTH, associée à une cortico-antibiothérapie per os (24 mg . de Prednisone) n'entraîne que peu d'amélioration puisque trois jours après, l'auscultation révèle toujours des sibilants.

L'histaminémie pratiquée le même jour reste élevée à 120 μ g/l.

Nous décidons de poursuivre le même traitement en y associant 18 mg . d'anti-histaminique (Maléate de Dexchlorphéniramine) pendant 48 heures.

Le 1er décembre au matin, l'auscultation était absolument normale. L'histaminémie avait baissé à 50 μ g/l.

Une erreur bénéfique s'était glissée quant à la thérapeutique de cette malade. Les perfusions d'ACTH avaient été arrêtées au moment où on associait les anti-histaminiques.

Et malgré l'arrêt du traitement hormonal, nous parvenions à obtenir la sédation totale de l'accès asthmatique à l'aide des anti-histaminiques.

La reproductibilité de l'étalon histamine 100 μ g/l. avait été parfaite (hauteur = 35/100ème) au début et à la fin de l'enregistrement ".

HISTAMINEMIE EN $\mu\text{g/l}$.

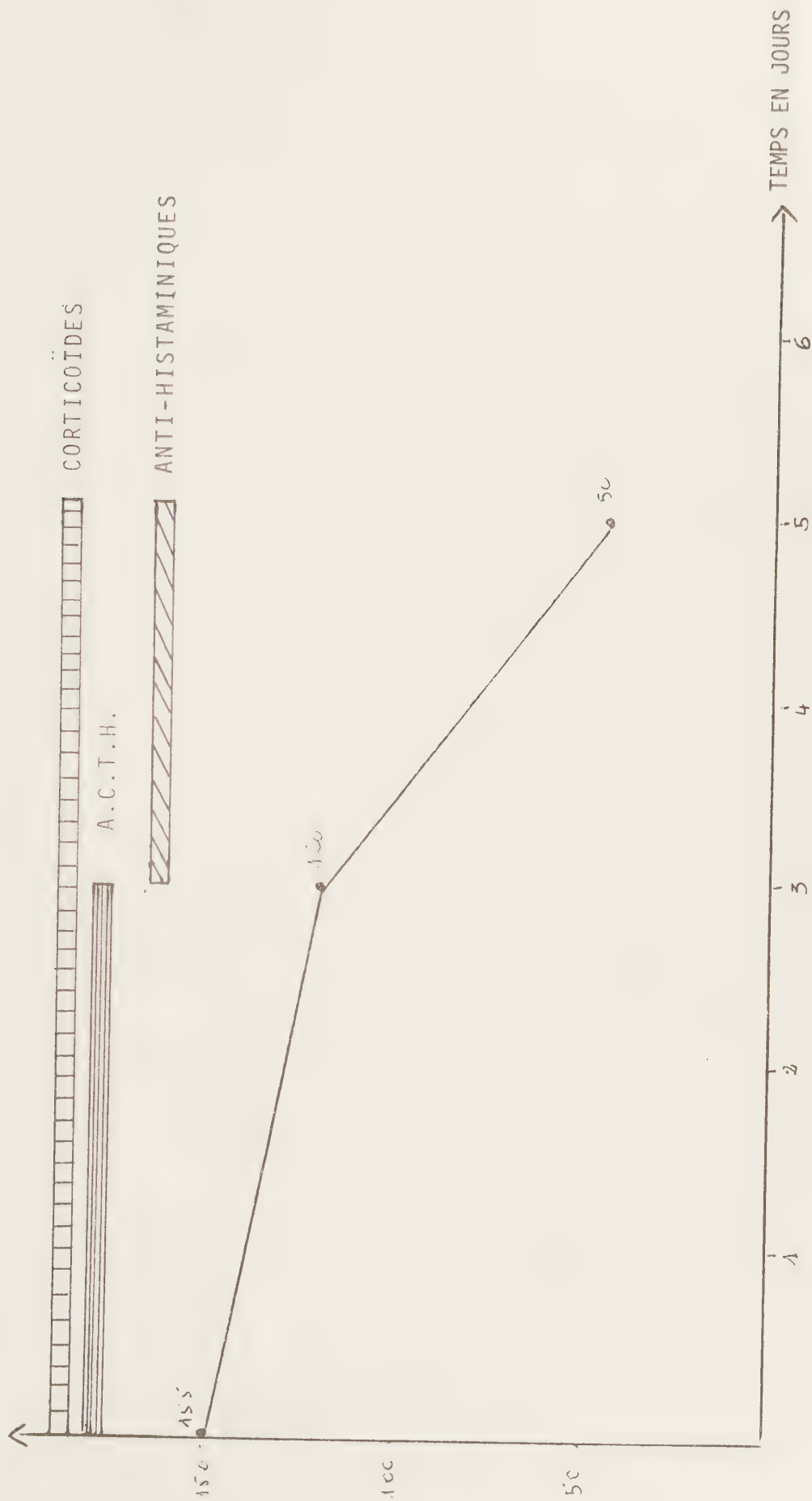


Figure 10 : EVOLUTION DE L'HISTAMINEMIE AU COURS D'UNE ATTAQUE D'ASTHME TRAITEE

PAR A.C.T.H. - PREDNISOLONE - POLARAMINE

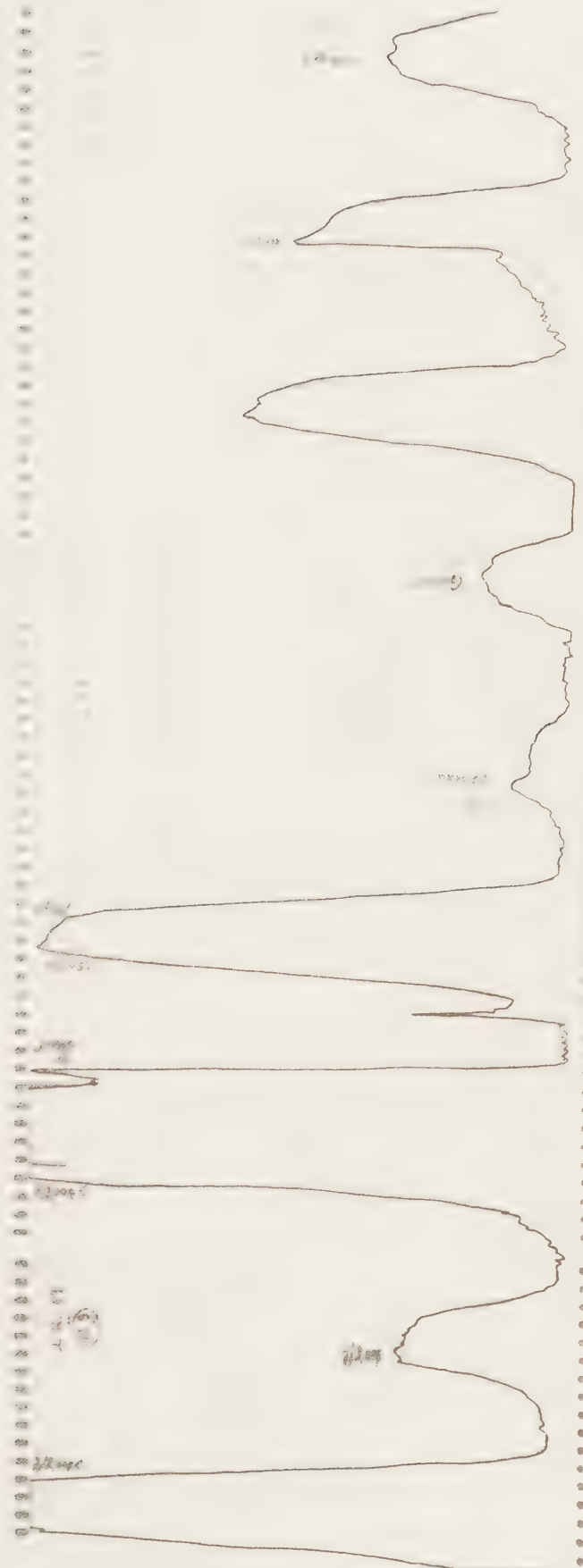


Fig. 11 : TROISIEME DOSAGE d'HISTAMINEMIE chez Mme G. ... 50 μ g/l.

EVOLUTION DE L'HISTAMINEMIE AU COURS D'UNE ATTAQUE D'ASTHME TRAITEE PAR ACTH - PREDNISOLONE et POLARAMINE

NOM - DIAGNOSTIC	DATES	ETAT CLINIQUE	TRAITEMENT	HISTAMINEMIE g/l.
Mme G...	25 - 11 - 1969	ATTAQUE D'ASTHME	-	155
	28 - 11 - 1969	DYSPNEE ++ SIBILANTS ++	A.C.T.H. + 24 mg de PREDNISONE	120
	1 - 12 - 1969	DYSPNEE = 0 SIBILANTS = 0	24 mg de PREDNISONE + 18 mg de POLARAMINE	50

(Tableau VI)

Observation n° 3

" Mr B. ..., âgé de 40 ans, présente au cours de son hospitalisation une attaque d'asthme.

Le 25 Novembre 1969, une histaminémie est effectuée : elle est élevée à 160 $\mu\text{g/l}$.

Le même traitement anti-inflammatoire comportant des perfusions d'ACTH et une cortico-antibiothérapie per os (24 mg. de Prednisone) est institué au malade.

Trois jours après, l'amélioration clinique étant très incomplète, nous associons des anti-histaminiques.

48 heures après l'adjonction de 18 mg. de Maleate de Dexchlorphéniramine, l'auscultation pulmonaire du malade redevenait strictement normale.

L'histaminémie effectuée le même jour était à 25 $\mu\text{g/l}$.

Au bout de quelques jours, les anti-histaminiques et le reste du traitement sont arrêtés afin de permettre l'enquête allergologique.

Au 6ème jour de cet arrêt, des sibilants réapparaissent. On constatait alors une nouvelle augmentation de l'histaminémie à 160 $\mu\text{g/l}$.

Le testing étant terminé, nous avons pu redonner des anti-histaminiques à ce malade.

Chez ce sujet, nous pouvons constater l'excellente concordance entre l'évolution clinique et les dosages d'histaminémie".



Figure 12 : EVOLUTION DE L'HISTAMINEMIE AU COURS D'UNE ATTAQUE D'ASTHME TRAITEE

PAR A.C.T.H. - PREDNISOLONE - POLARAMINE

EVOLUTION DE L'HISTAMINEMIE AU COURS D'UNE ATTAQUE D'ASTHME TRAITEE PAR ACTH - PREDNISOLONE ET POLARAMINE

NOM - DIAGNOSTIC	DATES	ETAT CLINIQUE	TRAITEMENT	HISTAMINEMIE g/l.
Mr. B....	25 - 11 - 1969	ATTAQUE	-	160
	28-11 - 1969	DYSPNEE ++ SIBILANTS ++	A.C.T.H. + 24 mg. de PREDNISONE	-
	1 - 12 - 1969	DYSPNEE = 0 SIBILANTS = 0	AC.T.H. + 24 mg. de PREDNISONE + 18 mg. de POLARAMINE	25
ASTHME DROGUE	8 - 12 - 1969	DYSPNEE SIBILANTS ++	ARRET POUR ENQUETE ALLERGOLOGIQUE	160

(Tableau VII)

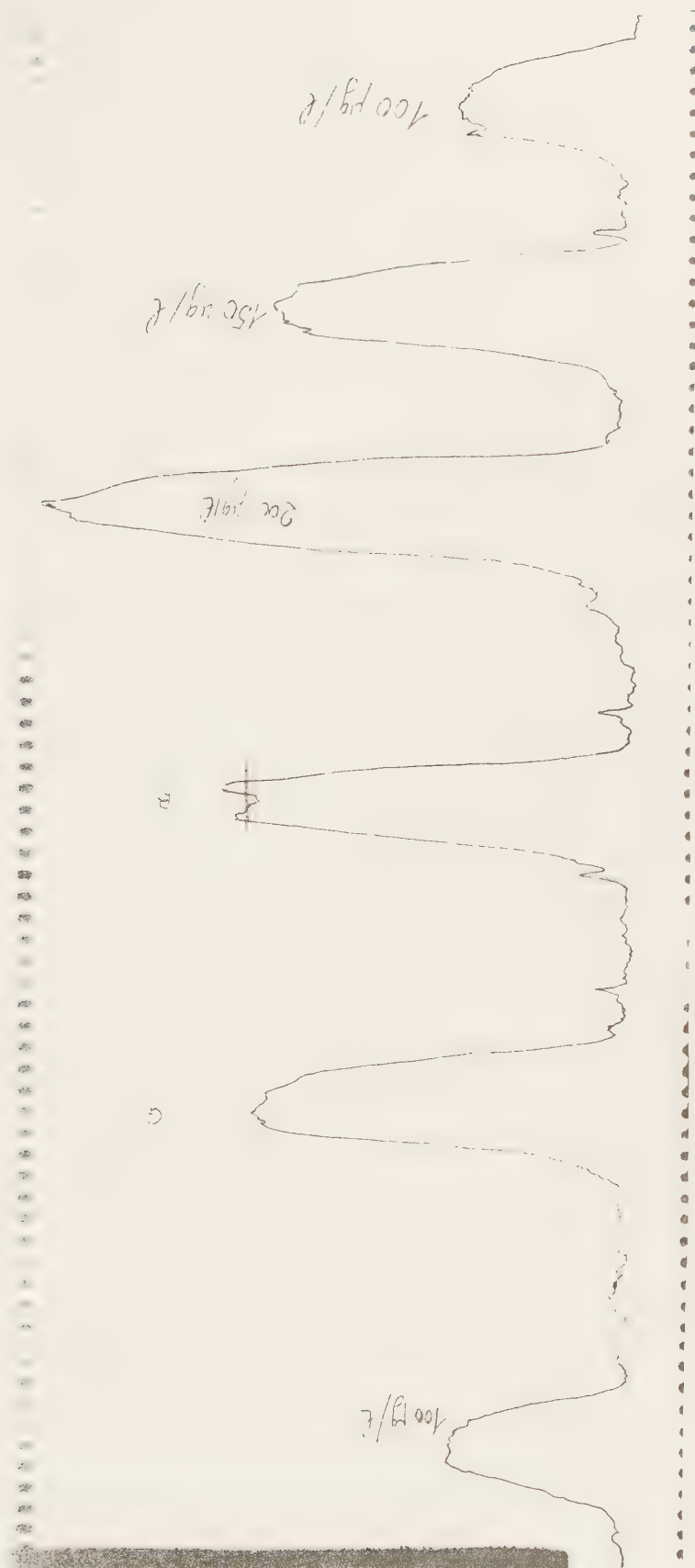


Fig. 13 : HISTAMINEMIE de 3 ETALONS : 100 - 150 - 200 µg/l.
 PREMIERE HISTAMINEMIE de Mr B. 160 µg/l.
 REPRODUCTIBILITE PARFAITE d'un ETALON de . 100 µg/l.

De nos observations, il ressort que :

- Il existe une importante libération d'histamine dans le sang au cours des états de mal asthmatique surtout.
- L'évolution de l'histaminémie va de pair avec celle des signes cliniques.
- L'hyperhistaminémie est presque constamment influencée par les corticoïdes. Ceux-ci, comme l'a montré R.W. SCHAYER au cours d'expériences in vivo et in vitro, provoquent une diminution de la fixation de l'histamine dans les tissus, sauf dans l'estomac.
- Les anti-histaminiques n'influencent qu'exceptionnellement le taux d'histamine dans le sang. Entrant en compétition avec l'histamine au niveau des récepteurs, on conçoit aisément qu'ils soient sans action sur l'histaminémie.

A ce titre, les observations 2 et 3 constituent des faits exceptionnels.

HISTAMINEMIE dans les RHINITES

8 Malades

11 dosages

Qu'il s'agisse de rhinite pollinique, ou de rhinite apériodique, l'histamine semble jouer un rôle important dans la détermination des manifestations cliniques.

En effet :

- 1) - En période de rémission, le taux d'histamine dans le sang a été strictement normal : de 50 à 95 μ g/l.
- 2) - En crise, il a varié entre 110 et 300 μ g/l.

C'est dans les rhinites polliniques que le taux d'histaminémie a été le plus élevé (300 μ g/l.). Là encore, l'hyperhistaminémie n'a pas été influencée par les anti-histaminiques ; elle l'a été par contre par les corticoïdes.

Tableau VIII

(Tableau VIII) HISTAMINEMIE EN g/l. DANS LES RHINITES

	AGE	NOMBRE		REMISSION	CRISE
		SUJETS	DOSAGES		
RHINITE APERIODIQUE	19	3	3	78 - 73	180
	à 40				
RHINITE POLLINIQUE Traitée par Cortisoniques retard	12			75 - 50 - 95	300
	à	5	8		140
	24				200
					175
					110

URTICAIRE CHRONIQUE - OEDEME de QUINCKE - DERMOGRAPHISME

54 malades ont été expertisés (71 dosages).

Ils présentaient des urticaires chroniques qui relevaient le plus fréquemment d'une hypersensibilité bactérienne (17) ou mycosique (14).

Tableau IX

RESULTATS

A - Dans l'URTICAIRE ISOLEE
(20 malades - 26 dosages)

- En période de rémission, l'histaminémie a varié entre 30 et 120 μ g/l.
- En période de poussée, l'histaminémie a varié entre 55 et 140 μ g/l.

Aucune augmentation importante n'a été enregistrée au cours des poussées d'urticaire.

Tableaux X et XI

ETIOLOGIE DES URTICAIRES CHRONIQUES	CAS
HYPERSENSIBILITE	
(BACTERIENNE	17
) MYCOSIQUE	14
{ PNEUMALLERGENES	2
{ MEDICAMENTEUSE	4
AGENTS PHYSIQUES	9
CATAMENIALE	1
D'EFFORT	3
NEUROTNIQUE	4
TOTAL.....	54

(Tableau IX)

(Tableau X) HISTAMINEMIE EN g/l. DANS L'URTICAIRE

ETIOLOGIE	NOMBRE		REMISSION	CRISE
	SUJETS	DOSAGES		
STREPTOCOQUE A	3	4	55 - 110 - 120	95
C. C. B.	1	1	-	130
MOISSISSURES	2	3	100 80	- 100
PENICILLINE	2	2	30	130
AGENTS PHYSIQUES	A. FRIGORE		EPREUVE A L'EAU	
			AVANT	APRES
	4	6	95 100 85 - 95	110 80
U. V.	1	1	-	65

HISTAMINEMIE EN g/l. DANS L'URTICAIRE

ETIOLOGIE	NOMBRE		REMISSION	CRISE
	SUJETS	DOSAGES		
CATAMENIALE	1	1	-	130
D'EFFORT	3	5	200	130
			-	135
			105	140
NEUROTONIQUE	3	3	115	-
			55	-
			85	-

(Tableau XI)

B - Dans l'URTICAIRE A FRIGORE

(4 malades - 6 dosages)

L'épreuve à l'eau, pratiquée au cours des urticaires a frigore n'a pas entraîné de modifications notables de l'histaminémie (Tableau XI)

C - Dans l'URTICAIRE - OEDEME de QUINCKE

(27 malades - 35 dosages)

Dans l'association urticaire-oedème de Quincke, nous n'avons constaté aucune variation importante de l'histaminémie au cours des poussées, sauf

a) dans le cas d'une urticaire - oedème de Quincke associée à une rhinite (215 μ g/l.) relevant d'une hypersensibilité à la candidine.

b) au cours d'une accoutumance à l'iode (245 μ g/l.)

Il est à noter une hyperhistaminémie de base dans deux cas d'urticaire - oedème de Quincke a frigore (135 et 185 μ g/l.). L'épreuve à l'eau n'a pas entraîné d'augmentation de cette hyperhistaminémie (140 et 180 μ g/l.).

Tableaux XII et XIII

ETIOLOGIE	NOMBRE		REMISSION	:	CRISE
	SUJETS	DOSAGES			
CANDIDINE	10	11	110 20 - 75 - 75 145 - 165	:	115 70 - 95 170 215 (+ Rhinite)
STREPTOCOQUE A	8	9	30 35 - 75 - 92 125 - 135 145	:	60
C.C.B. - TUBERCULINE	1	4	- 35 55	:	65 65 -
COLIBACILLE	1	1	70	:	-
POUSSIÈRES	1	1	-	:	145
MEDICAMENTEUSE	1	1	-	:	170

HISTAMINEMIE EN $\mu\text{g/l}$. DANS L'URTICAIRE - OEDEME DE QUINCKE

(Tableau XII)

	NOMBRE		REMISSEION	CRISE
	SUJETS	DOSAGES		
ACCOUTUMANCE à L'IODE	1	1	-	245
A FRIGORE	3	6	EPREUVE A L'EAU	
			AVANT	APRES
			70	75
			135	140
			185	180
NEUROTNIQUE	1	1	45	50

(Tableau XIII) HISTAMINEMIE en μ g/l. dans l'URTICAIRE - OEDEME de QUINCKE

D - Dans le DERMÖGRAPHISME

Au cours de poussées provoquées à l'aide d'une pointe mousse, l'histaminémie a été élevée dans deux cas (170 et 200 μ g/l.) chez des malades présentant, l'un une sensibilisation à la candidine, et l'autre, une sensibilisation aux moisissures n° 2 de l'Institut Pasteur.

Mais cette hyperhistaminémie semble avoir moins de valeur puisque nous n'avons pas de comparaison possible avec un dosage pratiqué en rémission.

Dans un cas de dermographisme où le testing a révélé une polysensibilisation, l'histaminémie n'a pas varié en période de rémission et en crise (100 μ g/l.).

L'étude de l'histaminémie dans le dermographisme présente en fait peu d'intérêt. Celle des variations de l'histamine dermique au cours du déclenchement dermographique apporterait sans doute des renseignements plus précieux.

Tableau XIV

*E - Dans l'URTICAIRE - OEDEME de QUINCKE
DERMÖGRAPHISME (7 sujets - 10 dosages)*

Les enregistrements ont montré une histaminémie variant entre 110 et 125 μ g/l. en rémission et en poussée.

Tableau XV

(Tableau XIV) HISTAMINEMIE EN $\mu\text{g/l}$. DANS LE DERMOPHISME

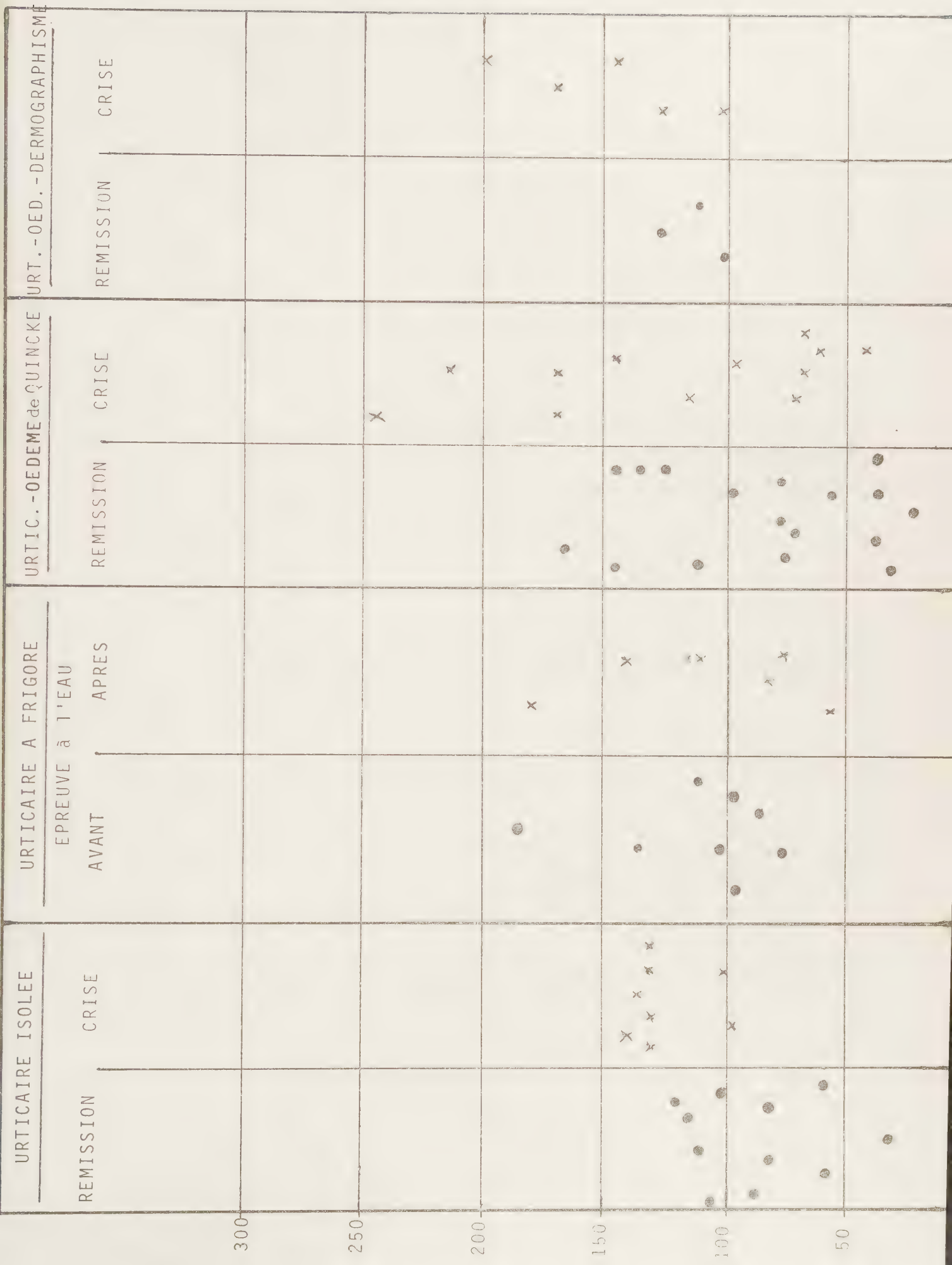
ETIOLOGIE	REMISSION	CRISE
CANDIDINE	-	200
MOISSISSURES n° 2	-	170
POLYSENSIBILISATION	100	100

HISTAMINEMIE EN $\mu\text{g/l}$. DANS L'URTICAIRE + DERMOPHISME

ETIOLOGIE	REMISSION	CRISE
POUSSIÈRES	-	145
A FRIGORE	EPREUVE A L'EAU	
	AVANT 110	APRES 110

(Tableau XV) HISTAMINEMIE EN $\mu\text{g/l}$. DANS L'URTICAIRE - OEDEME DE QUINCKE - DERMOPHISME

ETIOLOGIE	REMISSION	CRISE
COLIBACILLE	125	-
	110	125



C O N C L U S I O N

=====

L'histaminémie s'est révélée normale dans la plupart des cas d'urticaire chronique expertisés. Les chiffres en rémission et en poussée ont été pratiquement identiques.

L'histamine ne semble donc pas le médiateur chimique à impliquer dans les urticaires chroniques.

Ces résultats semblent corroborer avec deux types de constatations :

- 1 - Du point de vue étiologique : la plupart des urticaires chroniques relèvent d'une hypersensibilité aux agents aminés (bactéries ou mycètes).
- 2 - Du point de vue thérapeutique : l'inactivité des anti-histaminiques dans un grand nombre de cas.

L'HISTAMINEMIE dans l'ECZEMA

25 dosages ont été effectués chez des malades présentant divers types d'eczéma :

- Eczéma atopique 18 cas - 18 dosages
- Eczéma de contact 5 cas - 5 dosages
- Eczéma infectieux 1 cas - 1 dosage
- Dysidrose 1 cas - 1 dosage

1) Dans l'ECZEMA ATOPIQUE

L'Histamine représente vraisemblablement l'un des médiateurs chimiques impliqués dans l'immunopathologie de cette variété d'eczéma, en effet :

- en rémission, l'histaminémie varie entre 50 et 90 $\mu\text{g/l}$.
- en poussée, les valeurs enregistrées ont oscillé entre 100 et 235 $\mu\text{g/l}$.

2) Dans l'ECZEMA de CONTACT

Si l'eczéma de contact relève d'un mécanisme d'hypersensibilité retardée avec intervention du M.I.F. (migration inhibitor factor), l'association d'une hypersensibilité immédiate avec libération de médiateur chimique type histamine ne peut être exclue.

Nous n'avons pu qu'une seule fois doser

l'histamine dans un eczéma de contact en poussée. Son taux était élevé à 170 μ g/l.

3) ECZEMA INFECTIEUX - DYSIDROSE

Le nombre des dosages (2) a été trop peu important pour qu'il soit possible de tirer des conclusions du taux élevé trouvé dans un cas de dermo-épidermite des membres inférieurs (250 μ g/l.) et dans un cas de dysidrose (115 μ g/l.)

Tableau XVII

VARIETE D'ECZEMA		NOMBRE		REMISSION	CRISE
		SUJETS	DOSAGES		
ECZEMA ATOPIQUE	3	12	12	50 - 65 - 70 - 85 - 85 - 90 - 90	100 - 100 - 125 - 130 - 210
	87				
ECZEMA - ASTHME	5	6	6	65	100 - 100 - 135 - 140 - 235
	39				
ECZEMA DE CONTACT	25	5	5	70 - 70 - 85 - 125	170
	39				
DERMO-EPIDERMITE DES M.I.	83	1	1	-	250
DYSIDROSE	25	1	1	-	115

(Tableau XVII)

HISTAMINEMIE dans DIVERSES MANIFESTATIONS

Nous avons pratiqué des dosages d'histaminémie au cours d'autres manifestations , relevant d'un mécanisme d'hypersensibilité ou non :

- Parakératose infectieuse 2 dosages
- Erythrose faciale 5 "
- Lichen plan 1 "
- Conjonctivite 2 "
- Intertrigo 1 "

L'histaminémie a été élevée au cours d'une poussée de parakératose infectieuse (165 μ g/l.), de conjonctivite (170 μ g/l.) et supérieure à 120 μ g/l. chez tous les malades présentant une érythrose faciale.

Tableau XVIII

Des études récentes (5) ont montré que l'histaminémie pouvait atteindre des chiffres considérables (parfois supérieurs au g/l.) dans certains syndromes myéloprolifératifs, telles la leucémie myéloïde chronique et la maladie de Vaquez, bien avant l'apparition des premiers signes cliniques.

L'histaminémie représente donc un examen de dépistage précoce de ces affections (L.M.C.) chez des sujets exposés au benzène ou aux radiations.

HISTAMINEMIE EN $\mu\text{g/l.}$ DANS DIVERSES MANIFESTATIONS

DIAGNOSTIC	AGE	NOMBRE		REMISSION	CRISE
		SUJETS	DOSAGES		
PARAKEROTOSE INFECTIEUSE	22 et 47	2	2	90	165
ERYTHROSE FACIALE	18 à 21	3	5	120	190 - 250 - 175 - 125
LICHEN PLAN	48	1	1	55	-
CONJONCTIVITE	4 et 59	2	2	65	170
INTERTRIGO INFECTIEUX	52	1	1	75	-

(Tableau XVIII)

P E R S P E C T I V E S d ' A V E N I R

Grâce à la mise au point de la méthode fluorométrique automatisée, permettant un dosage reproductible de l'histaminémie, il sera certainement possible dans un proche avenir de réaliser :

- des dosages continus, principalement au cours des états de mal asthmatiques; on pourra ainsi adapter le traitement cortisonique en fonction des dosages.
- un dosage du pouvoir histaminopexique après équilibre de dialyse. Les résultats seront certainement plus fidèles et plus précis qu'avec la méthode biologique.
- des dosages dans le sang d'autres médiateurs chimiques, en particulier sérotonine, bradykinine, etc ...

C O N C L U S I O N S

L'histamine est une diamine imidazolique ayant deux origines, l'une exogène alimentaire et l'autre endogène, résultant de la décarboxylation enzymatique de l'histidine.

Elle est localisée dans de nombreux tissus, et sa concentration y augmente rapidement après la naissance.

On la trouve essentiellement dans des cellules sanguines (basophiles) et tissulaires (mastocytes).

Une partie de l'histamine est captée par une globuline sérique, la plasmapéxine I, à l'origine du pouvoir histaminopexique.

L'histamine existe sous deux formes, labile et stable. Cette dernière n'est libérée qu'après destruction cellulaire à l'occasion de différents facteurs (physiques, immunologiques, etc ...)

Les nombreux problèmes que posait le dosage de l'histamine dans le sang total ont été en partie résolus par la mise au point d'une méthode fluorométrique automatisée sur auto-analyseur technicon, méthode fidèle, sensible et reproductible.

Les dosages d'histaminémie chez l'homme nous

ont permis une étude qui comporte deux parties :

- 1 - L'étude du taux d'histaminémie normal, réalisée à l'aide de 103 échantillons provenant du Centre de Transfusion Sanguine.

La moyenne chez la majorité d'entre eux (92) a été de :

$$m = 73 \pm 24 \mu \text{ g/l.}$$

- 2 - Les variations de l'histaminémie dans les maladies par hypersensibilité - 127 malades nous ont permis la réalisation de 171 dosages.

L'étude a porté sur :

- . l'asthme : on retient que l'histamine représente vraisemblablement le médiateur chimique de l'asthme allergique, l'histaminémie, très élevée dans les états de mal asthmatique, demeure parfois élevée en dehors des crises et diminue sous corticothérapie.
- . les rhinites : les hyperhistaminémies ont été surtout enregistrées en période de crise, en particulier dans les rhinites polliniques.
- . l'urticaire chronique : l'histamine ne semble jouer aucun rôle dans le déclenchement des accidents de l'urticaire chronique. Les dosages ont été identiques en période de poussée et en rémission.
- . l'eczéma : l'histamine représente là encore un des

médiateurs chimiques impliqués dans la pathogénie
des accidents , en particulier dans l'eczéma atopique

Enfin, l'histamine n'est certainement pas
spécifique des maladies par hypersensibilité humorale,
puisque l'histaminémie a été également élevée dans d'autres
manifestations ne relevant pas d'un processus d'hypersensi-
bilité.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - BARSOUM G.S. et GADDUM J.H.
The pharmacological estimation of adenosine and histamine in blood
... J. Physiol. Lond. 85 : 1-14 1935
- 2 - BEALL G.N.
Histamine, le point de vue actuel.
... California Med., av. 1967, 106, n° 4, 296-305
(Bibli.)
- 3 - BENOS
Contribution à l'étude de l'action de l'histamine et des anti-histaminiques.
... Thèse Médecine. Paris. Arnette 1954
- 4 - BRANCHE AMERICAINE DE L'HISTAMINE CLUB
Les méthodes employées pour l'étude du métabolisme et de la libération de l'histamine.
J. Physiol. Paris 53 - 894 - 1961 - 11 Avr. 1961
- 5 - COLLETAS
Histaminémie et syndromes myéloprolifératifs. Application possible à la surveillance des sujets exposés au benzène et aux radiations.
... Thèse Paris. 1970
- 6 - CODE C.F.
The quantitative estimation of histamine in blood.
... J. Physio. London 89 ; 257, 1937.

- 7 - CODE Ch. F., HURN M.M., MITCHELL R.G.
L'histamine en pathologie humaine
...Mayo Clin. Proc. sept. 1964, 39, n° 9, 715-737
(très importante bibliog.)
- 8 - DALE H H., LAIDLAW P.P.
The physiological action of iminazole thylamine
... J. Physiol. Lond. 41 : 318-344, 1910
- 9 - DIECKHOFF J., COBET G.
Etude du métabolisme de l'histamine chez l'enfant.
I. Taux sanguin de l'histamine et élimination de
l'histamine chez l'enfant sain.
... Zschr. Kindenh, 1965, 94 n° 1, 40-50, 6 fig.
(Bibliog.)
- 10 - GILBERT H.S., WARNER R.P., WASSERMAN
A study of histamine in myeloproliferative disease.
... Blood 28 : 795 - 1966
- 11 - GINGOLD N.
L'histaminémie dans le diagnostic de la leucémie
myéloïde chronique.
... Sté Franç. d'Hémato. Déc. 1967, p. 386
- 12 - GUGGENHEIM M., LOEFFLER W.
Biologischer nachweis proteinogener amine in organex-
trakten Und Körperflüs sigkeiten.
... Biochemische Zertschryt 72 : 303-324, 1916
- 13 - HELEN GRAHAM, JO ANNE D. SCARPELLINI, BARBARA P. HUBKA,
OLIVER H. LOWRY
Measurement and normal range of free histamine in
human blood plasma.
... Department of Pharmacology, Washington Univer-
sity School of Medecine, St Louis, mo. U.S.A.

- 14 - HUFF J.A., DAVIS V.E., BROWN H.
A simplified technique for the estimation of histamine in blood and urine.
... Houston, Texas. - J. Lab & Clin. Med. June 1966,
1 044 - 1 047

- 15 - KAHLSON G.
Place de l'histamine en physiologie normale.
... Lancet 9 Janv. 1960, 1, n° 7 115, 67-71 (biblio.)

- 16 - KOSLOWSKI L., POPPE H., WALTHER E.
Dosage de l'histamine dans le sang et mesure de l'érythème cutané dans les irradiations par les rayons X par des doses uniques constantes.
... Strahlentherapie, Juin 1955, 97, n° 2, 266-271
(biblio.)

- 17 - KREMZNER ZLT, PFEIFFER C.C.
Identification of substances interfering with the fluorometric - Determination of brain histamine.
... Biochem. Pharmacol. 15 : 197-200, 1966

- 18 - LAURENTACI G., CAMPAGNA G.M.
Signification des variations postopératoires de l'histaminémie.
... Minerva chir. 31 Août 1959, 14 n° 16, 1001-1007
(biblio.)

- 19 - Mac INTIRE F.C., WHITE F.B., SPROULL M.
The determination of histamine with 2-4 dinitrofluorobenzene
... Arch. Bioch. 29 : 376, 1950

- 20 - MARCU I., PARHON C.C., COSMA G.H.
La teneur en histamine du sang normal et pathologique
... Bull. et Men. soc. med. hop. Bucarest 18 : 246,
1936

- 21 - MARTHE , JOERDSMA A.
 Studies on histamine in human urine a fluorometric
 method of essay date J.A.
 ... Clin. Chim. acta 7, 488, 1962
- 22 - MEYER Paul
 Le rôle de l'histamine dans les états allergiques.
 ... Thèse Paris 1957
- 23 - MILTON YUSEM, WILLIAM E., DELANAY , MARGARET A. LINDBERG,
 EDWARD M. FASHING
 An improved fluorometric determination of histamine
 by stabilizing the o-Phthalaldehyde reagent.
 ... Department of chemistry, University of Illinois
 at Chicago Circle, Chicago, III 60680 (U.S.A.)
 5 (Received september 18 th., 1968)
 ... Analytica Chimica Acta - Elsevier Publishing Com-
 pany, Amsterdam - Printed in the Netherlands
- 24 - MITCHEL R.G., CASS R.
 L'histamine et le 5-hydroxytryptamine dans le sang
 du nourrisson et de l'enfant.
 ... J. of clin. Invest. av.1959, 38, n° 4, 595-604
 (biblio.)
- 25 -
 Dosage de l'histamine
 ... Med. et Hyg. 24 Janv.1962, 20, n° 533, 54
- 26 - NOAH J.W., BRAND A.
 Micro-méthode simplifiée de mesure de l'histamine
 du plasma humain.
 ... J. Lab. Clin. Med. sept.1963, 62, n° 3, 506-510
 (biblio.)
- 27 - PARROT J.L., REUSE J.
 Rôle physiologique et physiopathologique de l'histamine
 ... J. Physiol. Paris 46 : 99 - 221, 1954
- 28 - PARROT J.L.
 Inhibition de l'histidine décarboxylase in vivo
 ... J. Lab. Clin. Med. sept.1963, 62, n° 3, 506-510
 (biblio.)

- 29 - PARROT J.L. et Coll.
L'histamine, son dosage, sa destinée dans l'organisme.
Intérêt clinique.
... Entretiens de Bichat (Médecine) 1969, 27-28
- 30 - PLADE R.
De quelques aspects du métabolisme de l'histamine et
de leur interprétation en clinique humaine.
... Thèse Paris 1962
- 31 - RENOUX M., MIKOL (T)
Intérêt du dosage fluorométrique de l'histamine libérée
par le sang du lapin au cours d'une action anti-
gène-anticorps.
... Rev. Franç. d'Allergie n° 2 avril-Juin 1968, 73-80
- 32 - ROSENTHAL S.M., THABOR H.
An Improved colorimetric method for the estimation
of histamine.
... J. Pharmacol. 92, 425-431, 1948
- 33 - RUFF, SAINDELLE A., DUTRIPON E., PARROT J.L.
Continuous automatic fluorometric evaluation of total
blood histamine.
... Nature 214 : 279-281, 1967
- 34 - RUFF, SAINDELLE A., DUTRIPON E. , PARROT J.L.
Automatisation du dosage fluorométrique de l'histamine
... Technicon Symposium Européen. Automatisation en
Chimie analytique. Brighton, Angleterre, 13-15
Nov. 1967
- 35 - SABBAAH A.
Allergie et hérédité.
... Thèse Paris 1965

- 36 - SABBAAH A., MENARD E.
Dosages automatiques d'histaminémie chez l'homme au
cours des crises d'asthme.
... Soc. Medecine d'ANGERS, 7 Janvier 1970
- 37 - SABBAAH A., MENARD E.
Premiers dosages automatiques d'histaminémie chez
l'homme au cours des crises d'asthme.
... Symposium Technicon, Paris, 11-12-13 Mars 1970
- 38 - SABBAAH A., MENARD E.
Histaminémie chez le sujet normal
... Journ. Région. des Allergologues de l'Ouest
9 Déc. 1970
- 39 - SABBAAH A., MENARD E.
Les dosages d'histaminémie dans l'urticaire.
... Soc. Franç. d'Allergie, 15 Juin 1971
- 40 - SAMPON Dian , ARCHER G.T.
Release of histamine from human basophils.
... Blood 29, 5, 1967
- 41 - SANTOLANNI P., AYALA M., de LUCA M.
Détermination ultramicroscopique fluorométrique de
l'histamine du plasma et de la peau humaine.
... Giorn. ital. Derm. Sept.-déc. 1966, 191, n° 5-6
1237-1248 (Bibliog.)
- 42 - SCHAYER R.W.
Histamin-metabolism
... IIème Congrès International d'Allergologie
PARIS 1958 - Editions Med. Flammarion p. 377-382
- 43 - SCHAYER R.W., COOPER J.A.
Metabolism of C₁₄ histamin in man
... J. appl. physio. 9 : 481, 1956

- 44 - SHIBAYAMA F., SOKABE H., SAKAI F.
Determination of the dose-blood pressure-response
curve
... (Received for publication 16-3 1964) Arch. Int.
Pharmacodyn. 1965, 153, n° 2 - 334-338
- 45 - UNGAR G.
Mechanism of histamin release, Ciba symposium on
histamin
... J. and A. Churchill, London, 431, 1956
- 46 - ZACHARIAE H.
L'histamine dans la peau humaine. Un dosage spectro-
fluorometrique.
... Acta derm. venereol. 1964, 44, n° 3, 219-222
(Bibliog.)

